

注意欠陥多動性障害の疫学，治療と予防

ヨシマス コウイチ ヤマシタ ヒロシ キヨハラ チ カ コ ミヤシタ カズヒサ
吉益 光一* 山下 洋²* 清原千香子³* 宮下 和久*

児童の注意欠陥多動性障（attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD）は、年齢あるいは発達に不適合な注意力および/または衝動性，多動性を特徴とする行動の障害で，社会的な活動や学業の機能に支障をきたすものである。中枢神経系に何らかの要因による機能不全があると推定されているが，詳しい発症機序は不明である。近年学習障害および高機能自閉症とともに文部科学省による特別支援教育の対象に選ばれるなど，日本でも社会的関心が高まっている。しかしながら疫学的視点からみると統一された疾病概念や診断基準が長く確立されなかったため，有病率やその性比などの数値も過去の研究では一致していない。日本に比べて精神疾患の診断・統計マニュアルなどの客観性に秀でた操作的診断基準が臨床現場で普及している欧米においても同様である。近年欧米を中心とする疫学研究によって，ADHDは遺伝・環境要因による多因子疾患であることが明らかになりつつある。環境要因では主に妊娠中毒症や出産時の頭部外傷などの周産期障害が重視されてきたが，近年では妊娠中の母親の喫煙や飲酒など，胎生期における中毒性物質への曝露や家庭の社会経済的状況が注目されている。一方遺伝要因では両親の精神疾患の既往や，ドーパミン関連遺伝子多型との関連性が指摘されている。しかし，これら環境および遺伝要因とADHDとの関連性についての研究は日本をはじめ非欧米圏では全く行われておらず，要因間の交互作用の検証も含めて今後の研究結果が待たれている。

一方，臨床場面においては，子どもの注意や行動の制御機能とそれに関わる成育環境の発達経過に沿った変容を踏まえて，治療の開始時期やその際に標的となる問題を的確に捉える必要がある。とくに行為障害や反抗挑戦性障害などの併存障害は重要な要因であり，包括的視点を要する問題である。したがってADHDの治療についても，前述の環境的・遺伝的な病因論を踏まえ，医療，教育，司法，行政なども含有した多次元モデルに基づく包括的治療プログラムの重要性が唱えられており，その有効性について今後の実証的な検証が求められている。

Key words : ADHD, メタアナリシス, 環境要因, ドーパミン関連遺伝子, 包括的治療

1 はじめに

注意欠陥多動性障害（attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）は，発達段階に見合わない注意持続の困難，あるいは年齢にそぐわない多動性や衝動性，もしくはその両方が特徴となっている疾患であり，米国精神医学会より刊行された「精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—

Fourth Edition; DSM-IV）」によって操作的に定義されている。この疾患の臨床的記述は1902年に英国のStillによる「明らかな身体的障害がないにもかかわらず道徳的統制が欠如している子供」との記述に遡る¹⁾。その後微細脳損傷症候群，微細脳機能障害の呼称を経て，1987年に発行されたDSM-IIIの改訂版であるDSM-III-Rにおいて初めてADHDという用語が使用され，操作的診断基準の観点から，行動レベルの記述により定義されるに至った¹⁾。すなわちその臨床的特徴は①多動性，②知覚運動障害，③情動不安定，④全般的な運動協調の欠陥，⑤注意の障害，⑥衝動性などである。これらの障害は持続的なものであり，授業中などの構造化された状況においてとくに明らかになり，学校や家庭における日常生活に多大な

* 和歌山県立医科大学医学部衛生学教室

²* 九州大学大学院医学研究院精神病態医学

³* 九州大学大学院医学研究院社会医学講座予防医学分野

連絡先：〒641-0012 和歌山市紀三井寺811-1

和歌山県立医科大学医学部衛生学教室 吉益光一

支障を来たす。近年日本においても学級崩壊や不登校等の問題と関連して社会的にも重大な関心と呼び起こしており、文部科学省により特別支援教育の対象として学習障害および高機能自閉症とともに ADHD が含まれた²⁾。米国における ADHD の有病率は後述のように研究間のばらつきが大きい。男児が女児の3倍から5倍程度多いとされている³⁾。さらに行為障害や学習障害、反抗挑戦性障害などの併存障害の頻度が高く、成人期においても15%—20%は症状が残るなど³⁾、長期予後は必ずしも良好とは言えず、一次予防の重要性が示唆される。最近の神経生化学的研究や環境要因に関する疫学研究によりこの障害は多くの環境あるいは遺伝要因が関与する多因子疾患であるとの考えが一般的になりつつある⁴⁾。本稿では欧米の研究を中心に ADHD の有病率、性差などの一般的な記述疫学、胎児期の母親の喫煙を中心とする環境要因、および遺伝要因について近年の文献から系統的考察を行い、加えて予防的介入の

意義についても検討する。

II 方 法

引用文献は PubMed のデータベースを用いて検索した。検索キーワードは ADHD の有病率に関しては ADHD/Epidemiology [MeSH] AND Prevalence[MeSH] とし、検索範囲は1990年から2004年4月までとした。検索基準を満たす論文および関連文献の中から、英文の原著論文で DSM の診断基準を用いて地域、学校、あるいは病院受診者における有病率が記載されている論文11編を選定した(表1)。さらに学校ベースの対象に限定して、診断のサブグループ別にメタアナリシスが可能な文献を選び、ADHD の男女比についてメタアナリシスを行った。同様に学校ベースの対象を用いた論文6編を選んで、有病率に関する解析を行った。妊娠期の母親の喫煙と ADHD との関連性については、検索範囲を1990年から2005年2月までとし、検索キーワードは Maternal Smok-

表1 DSM-IV の診断基準による ADHD の有病率

報告者(年)	国名	対象者数	年齢	対象者のベース	方法	有病率(%)
Canino ら (2004) ¹³⁾	プエルトリコ	1,897	4-17	地域	児童と両親に対する面接	8.0
Mukhopadhyay ら (2003) ¹⁴⁾	インド	238	5-12	病院	児童と両親に対する面接および臨床検査	15.5
Benjasuwantep ら (2002) ¹⁵⁾	タイ	353	小学生	学校	教師と両親による質問票評価	6.5
Gadow ら (2000) ¹⁶⁾	ウクライナ	600	10-12	地域	母親による質問票評価	19.8
Wolraich ら (1998) ¹⁷⁾	米国	4,323	小学校5年生以下	学校	教師による質問票評価	6.8
Wolraich ら (1996) ¹²⁾	米国	8,258	小学校5年生以下	学校	教師による質問票評価	11.4
Baumgaertel ら (1995) ¹¹⁾	ドイツ	1,077	5-12	学校	教師による質問票評価	17.8
Pineda ら (2003) ¹⁸⁾	コロンビア	330	4-17	学校	教師と両親による質問票評価	11.3
Pineda ら (1999) ¹⁹⁾	コロンビア	540	4-17	学校	両親による質問票評価	16.1
Rohde ら (1999) ²⁰⁾	ブラジル	1,013	12-14	学校	教師と両親による質問票評価	5.8
Sawyer ら (2000) ²¹⁾	オーストラリア	3,597	4-17	地域	両親に対する質問票と面接	11.2

文献12), 15), 17), 18), 19), 20)を用いて有病率に関するメタアナリシスを行った。

ing AND ADHD とした。検索基準を満たす原著論文23編と、これに関連する引用文献1編を加えた24編の論文の中から解析が可能な6編を選んでメタアナリシスを行った。メタアナリシスの結果については、ランダム効果モデルの数値を採用した。その理由は ADHD に関する過去の疫学研究は、研究間の不均一度が大きく、ランダム効果モデルで計算した方が、固定効果モデルよりも統計学的有意性が出にくくなり、より控えめな効果の判定が可能なたためである⁵⁾。

III ADHD の定義と有病率

ADHD は現在 DSM-IV によって操作的に定義されているが、過去の ADHD に関する研究の多くは、ADHD という疾病概念自体が新しく、研究の進展とともに変遷してきたこともあり種々の異なる診断基準に基づいて行われている。DSM-IV にしても1994年に発刊されており、前版の診断基準である DSM-III-R と比較すると診断に3種類のサブタイプを設けたり、家庭や学校など異なる2つ以上の状況で症状が出現することを診断の条件に加えるなど大幅な改訂が行われている。また同一の診断基準を用いる場合でも、面接や質問の方法やその対象者（本人、親、教師など）が各研究で異なっている場合が多い。

このように標準統一化された診断基準や方法に基づく国際比較は、DSM-III-R の出版まで長期間存在しなかった。ADHD の有病率に関する過去の報告が一致性に欠けたものになっている⁴⁾のは、こうした研究方法上の問題を反映している可能性がある。たとえば近年発表された系統レビューを例にとっても、1.7%—17.8%⁶⁾、3%—6%⁷⁾、4%—12%⁸⁾と数値に開きがみられる。DSM-IV の診断基準に基づく学齢期の有病率は11%—16%と見積もられているが⁹⁾、これは米国精神医学会による DSM-IV 本文改訂版 (TX-R) の記述¹⁰⁾ (3%—7%) より高い。DSM-III-R の診断基準に基づく有病率と比較した他の研究においても DSM-IV の方が高く報告されている^{11,12)}。表1に DSM-IV の基準による ADHD の有病率に関する研究を示す^{11~21)}。有病率は5.8%—19.8%となっており、DSM-III または DSM-III-R による有病率1.7%—16.1%⁶⁾と比較して高い傾向を示している。この理由の1つとして、診断を3つの

サブタイプに分けたことにより、診断の幅が増えたことが考えられる。このうち6編の学校ベースの対象を扱った研究をもとに ADHD の有病率についてメタアナリシスを行った結果、男子15.6% (95%信頼区間 (CI) 10.7%—20.6%)、女子8.5% (95% CI 6.3%—10.6%)、全体12.3% (95% CI 9.3%—15.3%) であった。

ただし ADHD の有病率で留意しなければならないのは診断については専門家の判断、具体的には児童精神科医による適切な診断が必須ということである。その理由として上林ら²²⁾は、当該児童の行動が発達段階で不適切であるかどうかの判断が非専門家には難しいこと、家庭や学校など状況によって児童の行動が変わる場合に、評価が親や教師のみでは難しいこと（厳しい親の前では従順な態度をみせるなど）、さらに広汎性発達障害との鑑別の重要性を挙げている。

以上のような意味で、親あるいは教師のみによる評価尺度を用いた ADHD の有病率調査は、厳密に ADHD の診断を行っているとはいえない。すなわち専門医による診断面接を行えば有病率は低くなり、TX-R の記載¹⁰⁾ (3-7%) に近くなる可能性はある。事実この TX-R による有病率の報告はほとんど DSM-III-R を基準に行われているが、1人の対象に複数の人からの情報を得て、さらに診断面接で診断を確定するという手続きをとっている²²⁾。

ADHD の有病率の性差については、従来の調査では男児に数倍多く報告されている。今回 ADHD のサブタイプ別に男女比に関してメタアナリシスを行い女子に対する男子のオッズ比を算出した結果、不注意優勢型で2.05 (95% CI 1.60-2.63)、多動性—衝動性優勢型で3.13 (95% CI 1.90-5.20)、混合型で3.61 (95% CI 2.73-4.79)、全体では2.25 (95% CI 1.72-2.94) であった。この結果は、男児が女児の3-5倍であるとの従来の報告より低く、男/女比が1.8-2.6²³⁾とされている成人期に自己受診する ADHD の男女比に近い。成人例の性差が児童より小さい主な理由は、児童期では多動や衝動性が女児よりも目立つ男児の方がより事例化しやすいのに対して、成人期に自己受診する患者は児童期に診断されて治療を受けている者よりも行為障害や反社会的問題行動が少なく知的能力も高いので、いわゆる受

診バイアスが児童期に比べて小さくなること²³⁾、また成人期では不注意優勢型、主として女性が事例化しやすいことが考えられている²²⁾。今回のサブタイプ別の解析結果はこれを裏付けているが、全体として男女比が従来の児童における報告よりも小さくなったのは、サンプル数の多い研究において不注意優勢型が多数を占めていたことも一因と考えられる。

IV 環境要因

ADHDの主要な環境要因と考えられているのは周産期の障害である。具体的には子癩を伴う妊娠中毒症など妊娠期の母親の健康状態が悪いこと、20歳以下の出産、出産時頭部外傷などの脳障害が挙げられている¹⁾。その他には鉛中毒¹⁾や鉄欠乏²⁴⁾、食品添加物の摂取²⁵⁾とADHDとの関連性が報告されている。

近年では周産期障害に関連して妊娠中の母親のライフスタイルが注目されている²⁶⁾。とくにニコチンやアルコールをはじめとする胎児期の中毒性物質への曝露が、欧米の研究から重視されている。詳しい機序はまだよくわかっていないが、胎生期の神経細胞の発育にこれらの物質が何らかの障害を引き起こすものと考えられている。今回の総説では妊娠期の母親の喫煙を中心とする、胎児期におけるこれら中毒性物質曝露との関連を中心に述べる。

表2にADHDまたはADHD関連行動と妊娠期の母親の喫煙との関連性についての研究を示す^{27~40)}。コホート研究や症例対照研究を中心に妊娠期の母親の喫煙とADHDの有意な関連を認めた研究が多くみられる。6編の報告からメタアナリシスを行った結果、妊娠中の重度喫煙者の軽度または非喫煙者に対するオッズ比(妊娠中の喫煙の有無のみの調査も含む)は1.91(95%CI 1.66-2.21)であった。ただし、研究数が少ない上に情報の収集方法が必ずしも一致していないなど限界点もある。

またLinnetら²⁶⁾が指摘しているように、後ろ向き研究においては質問調査でリコールバイアスの影響が無視できないこと、妊娠期間およびその前後の喫煙に関する定量的評価が粗いこと、サンプルサイズが小さいこと、親の精神障害や経済状況など交絡因子と考えられる諸要因についての補

正が不十分であること等問題点が多い。また表2に示すように14件の研究のうち、米国が9件、残りはオセアニアと北欧であり、アフリカやアジア圏での研究報告がみられず、異なる地域・民族においても調査を進める必要がある。

他に母親の妊娠期のライフスタイルで重視されているのは飲酒である。妊娠期の母親の飲酒とADHDの関連についても、喫煙ほど多くはないがいくつかの報告がみられる^{36,41)}。ただし喫煙やアルコール依存の家族歴を補正すると関連が消失したとの報告もある⁴²⁾。その他妊娠期のカフェイン摂取に関する報告もある⁴³⁾。

周産期前後の母親の不安や抑うつなどの精神的ストレスもADHDの環境要因として重視されているが^{44~46)}、これらは後述のようにADHDを含めた母親の精神障害(あるいは精神障害に対する脆弱性)の指標とも考えられるため、母親のこれらの精神症状を児童のADHDの遺伝要因ととらえるべきか環境要因と考えるべきか判別するのは難しい。

社会的要因については家庭の経済状況が悪いことや家族内の葛藤が児童の問題行動あるいはADHDに関連することが報告されている^{30,47)}。Sauverら⁴⁸⁾は5,701人のコホート内症例対照研究によって、父親および母親の学歴が高いほどADHDのリスクが減少することを示した。

前述したように過去の研究は、これら種々の環境要因の相互補正や遺伝要因の補正が不十分で、個々の要因の独立的な関与についての根拠は乏しい。不安・抑うつなどの精神的ストレスと喫煙や飲酒習慣は当然関連性が深いと考えられるため、補正が必要である。またADHDの成人の喫煙率は非ADHDの成人の約2倍であることが報告されており⁴⁹⁾、子供のADHDと母親の喫煙の関連性はADHDの母親が妊娠中にも喫煙していたためのみかけ上の関連で、ADHDの遺伝要因のみで説明可能かも知れない。

V 遺伝要因

ADHDの発症に遺伝要因が強く関与していることは、家系内研究や双生児研究、養子縁組研究などから明らかである⁵⁰⁾。近年のゲノム医学の発展を背景にADHDの感受性遺伝子についての検索がドーパミン関連遺伝子を中心に積極的に展

表2 妊娠期の喫煙とADHD（またはADHD関連症状）

報告者(年)	国名	デザイン	対象者	喫煙の評価	結果因子	診断基準	交絡因子の補正	結果
Fergussonら (1993) ²⁷⁾	ニュージーランド	前向きコホート	1,020人, 8, 10, 12歳, 男女	0, 1-19, 20本/日以上	行為障害, 注意欠陥, 破壊的行動	RutterおよびConnerの質問紙	性, 人種, 家族数, 母親の年齢と学歴, 経済状況, 母親の養育態度, ライフイベント, 10歳までに通った学校の数, 両親の不和や離婚, 両親の薬物使用	行為障害, 注意欠陥, 破壊的行動障害(行為障害+注意欠陥)に有意に関連あり
McIntoshら (1995) ²⁸⁾	米国	症例対照	症例130人, 対照135人, 男女, 6-13歳	喫煙の有無	ADHD, 未分化型注意欠陥障害	DSM-III-R	なし	関連あり ($P < 0.03$)
Milbergerら (1996) ²⁹⁾	米国	症例対照	症例140人, 対照120人, 男, 6-17歳	3か月以上 20本/日以上	ADHD	DSM-III-R, K-SADS-E	母親の飲酒および不法薬物の使用, 経済状況, 両親のADHD, 両親のIQ, 出生時体重	OR = 2.7 95%CI 1.1-7.0
Borら (1997) ³⁰⁾	オーストラリア	前向きコホート	5,296人, 6か月→5歳, 男女	重度(7.3%), 中度(27.5%), 軽度(65.2%) なし	外面的および内面的問題行動, 社会性または注意思考に関する問題	CBCL	なし	3つの結果因子いずれについても関連あり
Milbergerら (1998) ³¹⁾	米国	症例対照	症例132人, 対照139人, 男, 6-17歳	3か月以上 20本/日以上	ADHD	DSM-III-R, K-SADS-E	母親の飲酒および不法薬物の使用, 経済状況, 両親のADHD, 両親のIQ, 出生時体重	OR = 4.4 95%CI 1.2-15.5
Landgrenら (1998) ³²⁾	スウェーデン	症例対照	症例62人, 対照51人, 男女, 6歳	機会喫煙以上	注意, 運動制御, 認知の障害	Connerの質問紙, 運動検査などの就学前調査	出生時体重, 親の職業, 家族の離婚および言語障害, 両親の離婚	RR = 2.5 95%CI 0.8-7.3
Weismanら (1999) ³³⁾	米国	前向きコホート	147人, 6-23歳→17-36歳, 男女	10本/日以上	ADHD	SADS-Life Time Version, DSM-III-R	子供の精神状態に影響を与えうる両親の精神状態, 人口統計的要因, 周産期要因, 家族要因のうち, 妊娠期の母親の喫煙と関係のあるもの, 子供の年齢と母親の年齢の差	男 13歳未満 RR = 0.444 95%CI 0.094-2.09 女 13歳未満 RR = 2.16 95%CI 0.135-34.71
Breslauら (2000) ³⁴⁾	米国	前向きコホート	823人, 6歳→11歳, 男女	喫煙の有無	外面的および内面的問題行動, 注意の問題	CBCL(母), TRF(教師)	出生時体重, 評価者の違い, 居住地, 性, 母親の学歴	外面的問題行動に関連あり ($P < 0.05$)
Hillら (2000) ³⁵⁾	米国	前向きコホート	150人, 8-18歳→18歳, 男女	喫煙の有無	ADHD	K-SADS	妊娠中の飲酒 アルコール依存症の家族歴	有意な関連なし
Mickら (2002) ³⁶⁾	米国	症例対照	症例280人, 対照242人, 男女, 6-17歳	3か月以上 20本/日以上	ADHD	DSM-III-R, K-SADS-E	母親の飲酒および薬物依存, 家庭の状況, 出産時の母親の年齢, 両親の精神障害, 行為障害の合併	OR = 2.1 95%CI 1.1-4.1
Koimaaraら (2003) ³⁷⁾	フィンランド	前向きコホート	7,135人, 0→8歳, 男女	喫煙の有無	Hyperactivity	Rutter B2	性, 家族構成, 経済状況, 母親の年齢, 妊娠期の飲酒	OR = 1.30 95%CI 1.08-1.58
Thaparら (2003) ³⁸⁾	米国	横断研究(一般集団)	1,432人, 5-16歳, 双子の男女	0, 1-10, 11-20, 21本以上/日	ADHD	DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10	遺伝要因, 家族数, 経済状況, 家庭内葛藤, 出生時体重, 行為障害	有意な関連あり
Kahnら (2003) ³⁹⁾	米国	前向きコホート	161人, 6か月→5歳, 男女	喫煙の有無	ADHD	DSM-IV	生後の受動喫煙, 経済状況, 家庭環境, 性, 同胞数	多動および衝動性と関連傾向あり ($P = 0.08$)
Baistraら (2003) ⁴⁰⁾	オランダ	前向きコホート	1,186人, 0→5.5-11歳, 男女	0, 1-5, 6-10, 11-19, 20本以上/日	注意欠陥, 外面・内面的問題行動, 計算・書字障害	独自の作成による質問紙	社会経済状態, 妊娠期の母親の精神障害および薬物使用などの周産期合併症	内面的問題行動を除いて関連あり

* DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder CBCL: Child Behavior Check List (TRF: Teacher Report Form)
K-SADS-E: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic Version
文献(28), (29), (30), (31), (36), (37)を用いてメタアナリシスを行った。

開されているが、これらの研究結果は混沌としており厳密な意味での原因は明確になっていない²²⁾。今回の総説では前述の胎児期のニコチン曝露との関連性を考慮して、ドーパミン関連遺伝子、特にドーパミン輸送体遺伝子 (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine), member 3; *SLC6A3*) とドーパミン受容体 D4 遺伝子 (dopamine receptor D4; *DRD4*) のほか、ニコチン・アセチルコリン受容体遺伝子 (nicotinic acetylcholine receptor; *nAChR*) について述べる。

SLC6A3 は ADHD の治療薬として使われている Methylphenidate が、前シナプスにおけるドーパミンの再取り込みを阻害してこの遺伝子の機能を抑制することにより効果を発揮するという仮説によって注目されるようになった。ハプロタイプ相対危険率解析や伝達不平衡テストのような家系内対照を用いた解析により、*SLC6A3* 遺伝子のミニサテライト多型 (variable number of tandem repeat (VNTR) 多型) と ADHD との関連性が報告されている⁵¹⁾。さらに *DRD4* についても症例対照研究や内部対照を用いた関連解析によって、ミニサテライト多型と ADHD との関連性が多数報告されている^{51,52)}。

胎児に対する母体の喫煙の影響は、直接的には胎生早期に出現する nAChR とニコチンの相互作用によって決まる。遺伝的に規定された胎生期の nAChR の脳内密度や分布の違い、すなわち nAChR の成熟度の違いが、胎内でのニコチン曝露に対する脆弱性の個人差にも関与している可能性があると考えられている⁵³⁾。*nAChR* については *nAChR α 4* の Cfol 多型⁵⁴⁾ や *nAChR α 7* のマイクロサテライト多型⁵⁵⁾ と ADHD の関連性について伝達不平衡テストを用いた研究が報告されているが、いずれも有意な関連性はみられていない。

一般に単一遺伝子による稀な遺伝性疾患や化学物質中毒等を除けば、多くの疾病の発生には環境要因と遺伝要因が複雑に関与している。精神疾患も例外ではなく、統合失調症の原因を例に挙げても近年最も注目されているのは、遺伝要因を持つ者が環境ストレスに曝露されたときに発症するという脆弱性-ストレスモデルである⁵⁶⁾。ADHD においても母体の喫煙と nAChR の関係にみられるように、環境要因と遺伝要因の交互作用を検討することは疾病発症のメカニズムを考える上でも

重要と考えられるが、これを検証した研究は極めて少ない。Milberger ら⁵⁷⁾ は妊娠期の喫煙や家族内葛藤、薬物依存など環境要因および家族歴と ADHD の関連を症例対照研究により検討したが、有意な交互作用は認められなかった。一方、ドーパミン輸送体遺伝子多型と妊娠期の喫煙や飲酒の ADHD に対する交互作用が報告されている^{58,59)}。

VI 日本における研究

前述の如く ADHD は米国精神医学会刊行の DSM-IV によって定義される疾患であるが、DSM の診断基準自体が日本の臨床現場において広く使われるようになったのは、1990年代後半からであり、統一された診断基準の導入という点では欧米よりも遅れがある。さらに信頼性の高い構造化面接を用いた調査は極めて少ない。したがって評価に値する手法を用いて行われた ADHD の疫学研究は日本においてはほとんど存在しない。

山崎ら⁶⁰⁾ は、DSM-IV の診断基準に準じた ADHD Rating Scale IV の日本語版 (母親および担任教師の評価による) を用いて、全国の小学校33校と中学校23校の協力を得て、年代別性別の標準値の設定とマスキングの可能性について検討した。米国の標準値との比較では、日本の方が低い傾向がみられた。教師と両親による Child Behavior Check List を用いた児童の問題行動の評価では、両親の方が教師よりも問題行動について高いスコアをつける傾向があることが報告されている⁶¹⁾。

石井ら⁶²⁾ は4歳から19歳までの68人 (50人は小学生) の DSM-IV の基準を満たす外来 ADHD 患者を対象に反抗挑戦性障害、不安障害、チック、行為障害、睡眠障害、気分障害などの合併率を調査した。気分障害、不安障害、反抗挑戦性障害、および行為障害の合併率は、北米のデータと比較して低い値であった。

山下ら⁶³⁾ は ADHD、反抗挑戦性障害および行為障害を注意欠陥および破壊的行動障害と総称し、児童の破壊的行動の関連要因の包括的把握と、精神保健、福祉、教育や司法なども含む多次元モデルに基づく家族支援の重要性を指摘した。

このようにいくつかの調査研究が行われてはいるものの、日本においては未だ十分なエビデンス

が蓄積されているとは程遠い状態であり、一部教育現場などにおいてADHDに対する誤解を生む要因となっている。DSMの診断基準が日本人にも妥当なものであるか議論の余地が残されているが、国際的に統一された診断基準に基づく疫学調査が求められている。

Ⅶ ADHDの治療と予防

つぎにADHDの治療と予防について、近年のトピックスを中心に述べる。

1. ADHDの治療における発達の視点の重要性

ADHDの病態は子どもの注意・行動制御の発達のプロセスと深い関連性があり、治療に際しては子どもの発達課題やライフサイクルにおける成育環境の変容がどのような局面にあるかを含め包括的に検討する必要がある⁶⁴⁾。小児期早期の発達水準では注意の転導や衝動的行動の傾向は広く認められる。そのなかで病的意義を見いだすための症状閾値設定は困難な場合もあり⁶⁵⁾、学齢前期の薬物療法の安全性のエビデンスもまた不足している。このため養育者が子どもの逸脱行動を制御する手段として、子どもに対して嫌悪的・強制的でなく、肯定的な行動の見方と社会的強化を用いることを習得し、養育者の自己効力感を高める親訓練プログラムなどの心理社会的介入が推奨されている⁶⁶⁾。

これは学齢期以降の発達過程でみられる併存障害への予防的介入でもある。すなわちADHDは行為障害(Conduct Disorder; CD)の早期発症型との関連性をもち、破壊的行動障害の慢性・重症化の危険因子となる。疫学調査より、ADHDの子どもの40-70%に反抗挑戦性障害(Oppositional Defiant Disorder; ODD)および行為障害が合併し(ODD/CD)、ODD/CDの子どもの40-60%にADHDがみられる^{67,68)}。同じく、大うつ病の併存もADHD児の9-32%にみられ、看過できない頻度である⁶⁸⁾。

これら併存障害の発現メカニズムとして、ADHD症状による家庭や社会的場面での否定的体験(強制的・嫌悪的手段によるペアレンティングなど)の反復が考えられている⁶⁹⁾。否定的体験を反復することは、学齢期中期以降の自己意識の形成過程で自己評価の低下につながり、その結果

外的には反抗的・拒絶的態度、内的には抑うつ状態へ陥りやすい特性が形成される⁷⁰⁾。このような発達精神病理学的モデルから考えると、重症化が進む以前の学齢期前期(小学校低学年)では臨床上の重要な関連要因は養育ストレスの増加から来る悪循環過程など親子間に比較的限局されており、予防的介入が最も効果的であると考えられる^{71,72)}。一方学齢期後期や思春期には行為障害に発展し怠学や非行集団への参加など、学校や地域社会のレベルにまで問題が及ぶ場合もある。このため子ども自身のADHD症状の程度のみでなく、併存障害を含めて治療上の目標を評価し、家族や学校・地域社会などの環境要因の影響とその調整を含めた総合的判断が求められる。

なおアスペルガー障害や広汎性発達障害をもつ子どもでは、知的発達面で高機能であると乳幼児健診などを通過しその後の学業成績も良好で、この時期まで診断を受けていないことはしばしばある。これらの子どもの示す不適応行動すなわち行動上の表現型としての多動との鑑別は重要である。生育歴の詳細な検討や、行動上の問題が生じやすい状況・社会的文脈の機能的分析、発達検査での認知プロフィールの検討から、対人相互作用や社会状況認知の問題を明らかにする。

2. ADHDの治療方法

ADHDの症状とそれによる生活機能障害の改善には薬物療法や認知行動療法など医学的治療の有効性が実証されている。以下にADHDに対する主要な治療法の有効性、安全性のエビデンスを概説する。

(1) 薬物療法

ADHDの病態モデルとして、ノルアドレナリン・ドーパミンなどが神経伝達物質として関わる前頭前野の注意・行動抑制機能の不全(成熟過程の障害)が考えられている。中枢刺激剤により前頭前野の機能が促進され、注意や行動の制御が改善するという治療仮説が考えられている⁷³⁾。現在第一に選択されているMethylphenidateなど中枢刺激剤による治療は1930年代から経験的に実施されており、近年は安全性や有効性、有害事象についての大規模な多施設によるランダム化臨床試験^{74,75)}を用いたエビデンスが蓄積されている。これらの結果を踏まえ子どもの発達の予後への危険因子や保護的因子を検討した上で(特に学齢前児

では), 薬物療法のみでなく心理社会的介入をも選択肢とする総合的指針としての治療アルゴリズムが示されている。

また薬物療法においても中枢刺激剤に加え, 第二選択薬として, 三環系抗うつ薬や Bupropion, ノルアドレナリン選択的再取り込み阻害剤である Atomoxetine の有効性についての報告がある⁷⁶⁾。気分障害や攻撃性などの併存障害に対してセロトニン再取り込み阻害剤や, Risperidone などの多剤併用も含む包括的治療アルゴリズムも確立されつつある⁷⁷⁾。

(2) 心理社会的介入

ADHD の不注意・多動・衝動性に対しては, 行動療法の有効性が実証されている。前述のように, 親が子どもに対して刺激統制や行動療法の一技法であるオペラント・コントロールを効果的に行うことを習得することで, 問題行動の軽減や適応的な行動の獲得を図る親訓練プログラムの有効性が示されている。また併存障害に対しては, 親の管理訓練, 機能的家族療法などが効果的なペアレンティングを引き出す手段として有効性が検証されている⁷⁸⁾。

(3) 多次元の治療モダリティの組み合わせ

破壊的行動障害は異質性・複雑性をもつ事象でどれか1つの特異的因子に集約できる可能性は低く, 非特異的な危険因子と保護的因子の相互作用の結果, 縦断的転帰が決定するというモデルが考えられる⁷⁹⁾。このため併存障害を持つ事例では親自身の精神保健の問題, 子どもや家族の学校や地域での孤立や葛藤状況など, 精神保健・福祉・教育や司法も含む家庭内外の多次元のニーズを合わせ持っている。多次元に生じている問題に応じて関係調整の視点から柔軟に介入するシステムが要求される。実際には問題が起きている社会的文脈のある状況すなわち学校や地域へ対処資源を持ち出し, 提供するアウトリーチ・アプローチがとられている⁸⁰⁾。国内でも薬物療法や家庭や学校での心理社会的介入を統合して, 関連要因の解決の手段とする実践的な試みも報告されている^{81,82)}。

3. ADHD への早期介入と予防

ADHD は生得的(遺伝学的)特性が発達過程で環境要因の修飾を受けながら一定の認知・行動上の表現型を示したものとする仮説を実証するエビデンスは多く示されており⁸³⁾, 同時に成人期ま

で否定的転帰をもたらしうる慢性的な病態である。このことを鑑みると, 深刻な機能不全が生じる以前の早期の介入や予防が求められる。乳幼児期には早期徴候として, 生理学的調節の困難さや行動・情動制御困難などを示し, 気むずかしい育てにくい子どもとして捉えられている可能性もある⁸⁴⁾。

予防医学的観点からは ADHD 児の早期養育環境に注目すると, 同じ生得的特性-脆弱性が世代間で共有されることも重要である。ADHD 症例の中でも ODD/CD 合併例では, 養育者にも ADHD 傾向が多く認められた⁶³⁾。このような養育者においては周産期から乳幼児期の生育環境において不注意や衝動性にもとづくリスク行動が多く, 児の側にとっての危険因子が生じやすいという遺伝環境相関も考慮する必要がある。

周産期からの母親の心理社会的ストレス状況やうつ病などの精神障害の子どもの発達の転帰への否定的影響(多動傾向, 学習障害など)のエビデンスも蓄積されている^{85,86)}。ADHD のリスクをもつ子どもの早期徴候一育てにくさ一と養育者の精神障害による成育環境の変化との相互作用を考えると, 早期から養育者と子どものペアに育児支援を行うことも ADHD や併存障害への有効な予防的介入ともなりえよう。

Ⅷ ま と め

今回のメタアナリシスの結果, 有病率については DSM-IV を診断基準に用いた研究としてはほぼ定説通りであった。男女比に関しては従来の定説よりもやや小さい傾向がみられた。しかしながら日本を始め, 非欧米諸国におけるこれらの疫学指標に関する研究は依然不十分である。また, 妊娠期の母親の喫煙によって ADHD 発症リスクが約2倍になることも分かったが, これもエビデンスとなり得る非欧米圏の研究が全く行われていない。こうした視点から考えると ADHD 全般に関する疫学研究がとくに欧米以外の地域において立ち遅れていると言える。ドーパミン関連遺伝子多型を中心とする遺伝要因についても同様で, 今後はとくに環境要因との交互作用に焦点を当てた研究が求められる。

ADHD は胎生期, 発達期における児童を取り巻く種々の環境要因および精神障害の遺伝要因

が、複雑に絡み合った結果発現する多因子疾患と捉えることが現時点では最も妥当である。したがってその治療についても、遺伝環境交互作用を考慮に入れた多因子相互作用モデルに基づく包括的治療の有効性を今後実証的に検証していく必要がある。近年教育の立場からはADHD、学習障害、広汎性発達障害を総称して軽度発達障害とする実践の立場がとられているが、医学的立場からは各診断分類について診断閾値の設定など診断評価尺度の標準化をすすめるなければ、それぞれの概念について医療現場と教育現場の間で混乱が生じる恐れがある。先述した包括的治療の実践という観点からも、医療、教育、司法、行政などそれぞれの立場で実際に児童に接する者がADHDや学習障害などの疾病概念に対する最低限の共通認識を持つことが肝要である。

本稿の一部は喫煙科学研究財団の助成によりなされたものである。

(受付 2005. 6.24)
(採用 2006. 5.18)

文 献

- 1) 山崎晃資. 注意欠陥/多動性障害. 山崎晃資, 牛島定信, 栗田 広, 青木省三, 編. 現代児童青年精神医学. 大阪: 永井書店, 2002; 156-169.
- 2) 小枝達也. 特別支援教育—医療・保健からの支援—. 日本医師会雑誌 2004; 132(4): 488-492.
- 3) Kaplan HJ, Sadock BJ, Grebb JA. 井上令一, 四宮慈子監訳. 注意欠陥障害. カプラン臨床精神医学テキスト. 東京: 医学書院, 1996; 745-751.
- 4) Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. MRDD Research Reviews 2002; 8: 162-170.
- 5) Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al. 木原雅子, 木原正博訳. 医学的研究のデザイン. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2004; 213.
- 6) Goldman LS, Bezman RJ, Siantetz PJ, et al. Diagnosis and treatment of Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. JAMA 1998; 279: 1100-1107.
- 7) Elia J, Ambrosini PJ, Rappoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med 1999; 11: 780-788.
- 8) Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. Pediatrics 2001; 107: e43.
- 9) Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35: 978-987.
- 10) American Psychiatric Association. 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸訳. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 東京: 医学書院, 2004; 100.
- 11) Baumgaertel A, Wolraich ML, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34: 629-638.
- 12) Wolraich ML, Hannah JN, Theodora Y, et al. Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a country-wide sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35: 319-324.
- 13) Canino G, Shrout PE, Rubio-Stipec M, et al. The DSM-IV rates of child and adolescent disorders in Puerto Rico. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 85-93.
- 14) Mukhopadhyay M, Misra S, Mitra T, et al. Attention deficit hyperactivity disorder. Indian J Pediatr 2003; 70: 789-792.
- 15) Benjasuwantep B, Ruangdaraganon N, Visudhiphan P. Prevalence and clinical characteristics of attention deficit hyperactivity disorder among primary school students in Bangkok. J Med Assoc Thai 2002; 85: 1232-1240.
- 16) Gadow KD, Nolan E, Litcher L, et al. Comparison of attention-deficit/hyperactivity disorder symptom subtypes in Ukrainian schoolchildren. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39: 1520-1527.
- 17) Wolraich ML, Hannah JN, Baumgaertel A, et al. Examination of DSM-IV criteria for attention-deficit/hyperactivity disorder in a county-wide sample. J Dev Behav Pediatr 1998; 19: 162-168.
- 18) Pineda DA, Lopera F, Palacio J, et al. Prevalence estimations of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential diagnoses and comorbidities in a Colombian sample. Intern J Neuroscience 2003; 113: 49-71.
- 19) Pineda D, Ardila A, Rosselli M, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4- to 17-year-old children in the general population. J Abnormal Child Psychiatry 1999; 27: 455-462.
- 20) Rohde LA, Biederman J, Busnello EA, et al. ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: a study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38: 716-722.
- 21) Sawyer MG, Arney PA, Baghurst JJ, et al. The mental health of young people in Australia: key findings from the child and adolescent component of the national

- survey of mental health and well-being. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 806-814.
- 22) 上林靖子, 斉藤万比呂, 北 道子, 編. 注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン. 東京:じほう, 2003; 3-13.
 - 23) Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder. New York: The Guilford Press, 2006; 276-288.
 - 24) Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, et al. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 1113-1115.
 - 25) Schab DW, Trinh NH. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25: 423-434.
 - 26) Linnert KM, Dalsgaard S, Obel C, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: reviews of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1028-1040.
 - 27) Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1993; 92: 815-822.
 - 28) McIntosh DE, Mulkins RS, Dean RS. Utilization of maternal perinatal risk indicators in the differential diagnosis of ADHD and UADD children. *Int J Neurosci* 1995; 81: 35-46.
 - 29) Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1138-1142.
 - 30) Bor W, Najman JM, Andersen MJ, et al. The relationship between low family income and psychological disturbance in young children: an Australian longitudinal study. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31: 664-675.
 - 31) Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. *J Clin Child Psychol* 1998; 27: 352-358.
 - 32) Landgren M, Kjellman B, Gillberg C. Attention deficit disorder with developmental coordination disorders. *Arch Dis Child* 1998; 79: 207-212.
 - 33) Weissman MM, Warner V, Wickramaratne PJ, et al. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 892-899.
 - 34) Breslau N, Chilcoat HD. Psychiatric sequelae of low birth weight at 11 years of age. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1005-1011.
 - 35) Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, et al. Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 661-668.
 - 36) Mick E, Biederman J, Faraone SV, et al. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 378-385.
 - 37) Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, et al. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 826-833.
 - 38) Thapar A, Fowler T, Rice F, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1985-1989.
 - 39) Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, et al. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 2003; 143: 104-110.
 - 40) Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J. Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioral problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev* 2003; 75: 21-33.
 - 41) Delaney-Black V, Covington C, Templin T, et al. Teacher-assessed behavior of children prenatally exposed to cocaine. *Pediatrics* 2000; 106: 782-791.
 - 42) Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, et al. Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 661-668.
 - 43) Barr HM, Streissguth AP. Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicol Theratol* 1991; 13: 441-448.
 - 44) McIntosh DE, Mulkins RS, Dean RS. Utilization of maternal perinatal risk indicators in the differential diagnosis of ADHD and UADD children. *Int J Neurosci* 1995; 81: 35-46.
 - 45) O'Connor TG, Heron J, Golding J, et al. Maternal antenatal anxiety and children's behavioral/emotional problems at 4 years: report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 502-508.
 - 46) Van den Bergh BR, Marcoen A. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8-and 9-year-olds. *Child Dev* 2004; 75: 1085-1097.
 - 47) Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC.

- Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's Index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 2002; 158: 1556-1562.
- 48) St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, et al. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1124-1131.
- 49) Potter AS, Newhouse PA. Effects of acute nicotine administration on behavioral inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 9.
- 50) Doyle AE, Faraone SV. Familial links between attention deficit hyperactivity disorder, conduct disorder, and bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4: 146-152.
- 51) DiMaio S, Grizenko N, Joobor R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 27-38.
- 52) Faraone SV, Doyle AE, Mick E, et al. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1052-1057.
- 53) Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 630-641.
- 54) Kent L, Middle F, Hawi Z, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 37-40.
- 55) Kent L, Green E, Holmes J, et al. No association between CHRNA7 microsatellite markers and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 686-689.
- 56) 大熊輝雄. 現代臨床精神医学 改訂第10版. 東京: 金原出版, 2005; 334-335.
- 57) Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 65-75.
- 58) Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, et al. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 2003; 143: 104-110.
- 59) Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, et al. A Common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 74-81.
- 60) 上林靖子, 齊藤万比呂, 北 道子, 編. 注意欠陥/多動性障害—AD/HD—の診断・治療ガイドライン. 東京: じほう, 2003; 50-53.
- 61) Satake H, Yoshida K, Yamashita H, et al. Agreement between parents and teachers on behavioral/emotional problems in Japanese school children using the child behavior checklist. *Child Psychiatry and Human Development* 2003; 34: 111-126.
- 62) Ishii T, Takahashi O, Kawamura Y, et al. Comorbidity in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57: 457-463.
- 63) 山下 洋, 吉田敬子. 学齢期の行動障害をもつ子どもの家族支援について—地域と臨床例における実態調査を中心に—. *精神神経学雑誌* 2004; 106: 608-616.
- 64) 吉田敬子, 山下 洋. 【児童・青年期の精神科薬物療法】 児童・青年期の薬物療法の最新の動向. *児童青年精神医学とその近接領域* 2003; 44: 333-346.
- 65) Fergusson DM, Horwood LJ. Predictive validity of categorically and dimensionally scored measures of disruptive childhood behaviors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 477-485.
- 66) Vitiello B. Psychopharmacology for young children: clinical needs and research opportunities. *Pediatrics* 2001; 108: 983-989.
- 67) Bird HR, Gould MS, Staghezza B. Patterns of diagnostic comorbidity in a community sample of children aged 9 through 16 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 361-368.
- 68) Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 564-577.
- 69) 齋藤万比古. 注意欠陥/多動性障害 (ADHD) とその併存障害—人格発達上のリスクファクターとしての ADHD—. *小児の精神と神経* 2000; 40: 243-254.
- 70) 原田 謙. 注意欠陥/多動性障害と反抗挑戦性障害が合併した病態に関する研究. *児童青年精神医学とその近接領域* 1999; 40: 358-368.
- 71) Lahey BB. The development of antisocial behaviour: an integrative causal model. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 669-682.
- 72) Loeber R, Burke JD, Lahey BB, et al. Oppositional Defiant and Conduct Disorder: A Review of the past 10 years, Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1468-1484.
- 73) Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1234-1242.

- 74) MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(12): 1073-1086.
- 75) MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004; 113(4): 754-761.
- 76) Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescent with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(3): 240-248.
- 77) Safer DJ, Zito JM, DosReis S. Concomitant psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 2003; 160(3): 438-449.
- 78) Kazdin AE. A model for developing effective treatments: progression and interplay of theory, research, and practice. *J Clin Child Psychol* 1997; 26(2): 114-129.
- 79) Stouthamer-Loeber, Loeber R, Wei E, et al. Risk and promotive effects in the explanation of persistent serious delinquency in boys. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 111-123.
- 80) Borduin CM. Multisystemic treatment of criminality and violence in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(3): 242-249.
- 81) 原田 謙. 反抗挑戦性障害の診断と治療. *臨床精神医学* 2002; 31(9): 1075-1081.
- 82) 桜井美加. ADHD児の攻撃行動に対する多面的アプローチの効用. *心理臨床学研究* 2003; 20(6): 533-545.
- 83) Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 16: Epub.
- 84) 小林隆児. 関係性障害臨床からみた多動. *教育と医学* 2000; 48: 28-35.
- 85) Glover V, O'Connor TG. 出産前の母親のストレスや不安が子どもへ与える長期的影響. *臨床精神医学* 2004; 33(8): 983-994.
- 86) Morell J, Murray L. Parenting and the development of conduct disorder and hyperactive symptoms in childhood: a prospective longitudinal study from 2 months to 8 years. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44(4): 489-508.
-

EPIDEMIOLOGY, TREATMENT AND PREVENTION OF ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER: A REVIEW

Kouichi YOSHIMASU*, Hiroshi YAMASHITA^{2*}, Chikako KIYOHARA^{3*}, and Kazuhisa MIYASHITA*

Key words : ADHD, epidemiology, environmental risk factor, dopamine-related gene, comprehensive treatment

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is characterized by inattentiveness and /or impulsiveness and hyperactivity, which are unsuited for the developmental stage or age. Although mechanisms leading to the onset of the disease are unclear, this condition seriously hinders childrens' social or learning functions, and recently it was selected as a target disease for a special supporting education program by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, together with learning disorders and high-functioning pervasive developmental disorders in Japan. In spite of the increasing social interest in ADHD, the epidemiological evidence including data for incidence, prevalence, gender differences, and etiology remain insufficient. In Western countries, as represented by the United States, operational diagnostic criteria such as DSM-IV are widely used and several diagnostic processes using structured interviews have been established. However, the diagnostic criteria have not been consistent even within DSM as shown by DSM-IV and DSM-III-R, and therefore basic epidemiological evidence was not consistent in the previous studies. Regarding the etiology of ADHD, exposure to addictive substances during the pregnancy period caused by maternal smoking or drinking, and familial socioeconomic status are considered important environmental factors. In addition, a family history of mental disorders and polymorphisms of dopamine-related genes such as *DRD4* or *SLC6A3* have been noted as genetic factors concerning the development of ADHD. However, in Japan, no studies of these subjects or gene-environment interactions have so far been performed. Thus, epidemiological assessment of other than Western populations is needed. In the clinical situation, it is important to grasp the timing of treatment and target problems on the basis of changes of children's ability to control their attention or behavior, and environmental factors associated with growth processes. Especially, comorbidity such as conduct disorder or oppositional defiant disorder is a critical problem. Thus, considering that ADHD is a multifactorial disease, a comprehensive therapeutic strategy involving medication, education, judicature, and administration should be established for primary and secondary prevention.

* Department of Hygiene, School of Medicine, Wakayama Medical University

^{2*} Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

^{3*} Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University